Experimentelle Untersuchungen über die zentralerregende Wirkung des Thujons bei durch Schlafmittel vergifteten weißen Mäusen.

von

Hugo Gierlich

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Führer)

Experimentelle Untersuchungen über die zentralerregende Wirkung des Thujons bei durch Schlafmittel vergifteten weißen Mäusen.

Inaugural-Dissertation

ZUR ERLANGUNG DER
DOKTORWÜRDE

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 1. Februar 1937

von

Hugo Gierlich

approb. Arzt

aus

Elberfeld.

DRUCK: ERWIN BUCHMÜLLER, W.-ELBERFELD / 1937

Gedruckt mit Genehmigung der mediz.
Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Fühner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter
in dankbarer Verehrung zugeeignet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554806_0034

Inhalt:

Einleitung

Methodik

Experimenteller Teil

Erster Abschnitt: Narkotica

Zweiter Abschnitt: Weckversuche

a) Thujon

b) Kampfer

c) Cardiazol

Besprechung der Versuchsergebnisse

Zusammenfassung

Literatur

Eine Gefahr der zur Einleitung oder Durchführung der Narkose intravenös oder rektal applizierten Narkotica liegt darin, daß sie lokale Schäden der Intima bzw. Rektalschleimhaut mit ihren evtl. Fernwirkungen hervorzurufen vermögen. Der größte Nachteil aber und der größte Gefahrenpunkt dieser Narkoseform gegenüber der Inhalationsnarkose ist dadurch gegeben, daß die Gesamtmenge des Narkoticums nahezu auf einmal in den Organismus eingebracht werden muß, um überhaupt eine brauchbare Wirkung zu entfalten. Die Möglichkeit, die Dosierung den einzelnen Narkosestadien entsprechend anzupassen, ist hierdurch genommen. So wird sich die einmal im Körper befindliche Menge des Narkoticums unabänderlich auswirken müssen. Unerwünschte Zwischenfälle können demnach nicht erspart bleiben. Sie auch werden durch die Eigenart ihrer Ursache das therapeutische Handeln in einer Richtung bestimmen: Dem zentral-lähmenden Pharmakon ein

zentral-erregendes entgegensetzen und dieses in seiner Wirkung über das erstere überwiegen lassen. Vom pharmakologischen Gesichtspunkte aus würde dies bedeuten: Krampfgifte den Narkoticis als Antagonisten entgegenwirken lassen. Das Krampfgift so zu wählen oder zu finden, daß seine zentralen Angriffspunkte mit denen des Narkoticums identisch sind, stellt in dieser Hinsicht das Ideal der Forschung und Praxis dar.

Fragen im Sinne der vorgenannten Ausführungen wendet sich in den letzten Jahren ein erhöhtes Interesse zu. Dieses Interesse blieb nicht beschränkt auf die mit den auf die intravenöse oder rektale Narkose bezüglichen Fragen. Auch die Tatsache der zunehmenden Suicidfälle mit Barbitursäureabkömmlingen ließ die Möglichkeit kausal-therapeutischen Handelns in dieser Richtung wünschenswert erscheinen. Schließlich seien noch hierbei die zumeist aus nicht immer klar erkennbaren Gründen vorgenommenen Versuche der Abkürzung des narkotischen Nachstadiums nach Inhalationsnarkosen erwähnt; die unkritische Art der Wiedergabe solcher Versuche schließt an dieser Stelle eine weitere Beachtung aus.

Die Krampfgifte, die in diesen speziellen Fällen Verwendung finden, pflegt man nunmehr allgemein als „Weckmittel" zu bezeichnen. Eine Definition dieses Begriffes existiert m. W. nicht. Versteht man jedoch unter „Wecken" eine gegen ein im Nicht-Wach-Zustande befindliches Individuum gerichtete Handlung oder einen auf dieses einwirkenden Reiz, die geeignet sind, das betreffende Individuum schlagartig in den Besitz seiner sämtlichen Bewußtseinsinhalte bzw. Instinkte zu setzen, so ließe sich — diesem analog — der Begriff des Weckmittels dahingehend definieren:

Ein Weckmittel ist ein zentral-erregendes Phar-

makon, das nach Einbringung in den Organismus eines in einem narkotischen Zustande befindlichen Individuums nach Resorption (in spezifischer Weise) geeignet ist, das Individuum schlagartig in den Gesamtbesitz seiner Bewußtseinsinhalte oder Instinkte zu setzen.

Wenn auch der Zeitpunkt der Resorption sich wohl kaum mit Bestimmtheit in jedem Falle auch nur annähernd wird festlegen lassen, so wäre es doch in den Fällen, in denen das Pharmakon nicht einen plötzlich einsetzenden Wachzustand hervorruft, sondern vielmehr die eigentlich zu erwartende Narkosedauer lediglich abkürzt, richtiger, nicht von einer „weckenden", sondern von einer „denarkotisierenden" Wirkung zu sprechen. Diese Bezeichnung soll dabei nicht etwa gleichbedeutend sein mit „Neutralisieren". Sie soll vielmehr in des Wortes strengster Bedeutung ein allmähliches Absinken der Narkosetiefe bezeichnen.

Die als Weckmittel gebräuchlichen Pharmaka gehören größtenteils zur Reihe der Analeptica, sind also teils in der Natur vorkommende, teils synthetisch dargestellte Substanzen, z. B. Koffein, Kampfer, Pikrotoxin — dieses findet besonders in der amerikanischen wissenschaftlichen Literatur wie in der praktischen Medizin eingehende Beachtung — Cardiazol, Coramin, Hexeton.

Das älteste unter ihnen mit diesem Verwendungszweck ist der Kampfer. Auch tierexperimentell wurde diese Wirkungsweise bereits vor Jahrzehnten untersucht[1]). So gelingt es, die Paraldehydnarkose bei Kaninchen durch Kampferinjektionen zu unterbrechen oder aufzuheben. Dagegen ist seine antagonistische Wirkung gegen Chloralhydrat weit schwieriger nachzuweisen[1]). Nun aber wird nach den experimentellen Untersuchungen von Böckelmann[2]) der Kampfer vom Thujon noch um das 7½fache in seiner

zentral-erregenden Wirkung übertroffen. Er führte seine Untersuchungen am Moorkarpfen, Carassius vulgaris, durch und beobachtete bei diesen Fischen, die in eine wässerige Verdünnung des Kampfers von 1:20 000 eingesetzt waren, noch Krämpfe, während er beim Thujon diese noch bei Einsetzen in Verdünnungen von 1:150 000 beobachten konnte. Bei einer unter den gleichen Versuchsbedingungen des Voruntersuchers und am gleichen Fischbestand durchgeführten Nachprüfung dieser Ergebnisse gelangte ich zu dem gleichen Resultat. Danach interessierte es, auch die Wirkung des Thujons auf einen Warmblüter, die weiße Maus, zu untersuchen*). Die auf Veranlassung von Herrn Professor Führer ausgeführte Untersuchung gipfelte darin, die evtl. „Weckwirkung" des Thujons zu ermitteln und sie gegebenenfalls in Vergleich zu stellen mit der Wirkung des natürlichen Kampfers und eines synthetischen Handelspräparates, des Cardiazols.

Das

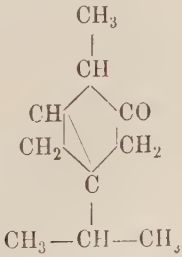
Thujon

kommt als Bestandteil des ätherischen Oeles des Lebensbaumes (Thuja occidentalis), des Rainfarns (Tanacetum vulgare), der Salbei (Salvia officinalis) und des Wermuts (Artemisia Absinthium) vor[3]). Es ist identisch mit dem aus dem Rainfarnöle isolierten Tanaceton und weiterhin mit dem aus dem Salbeiöl isolierten Salviol sowie dem Absinthol des Wermuts[4]). So schreiben auch Jaretzki und Kühne[5]) die anthelminthische Wirkung des Rainfarns dem in sei-

*) Ueber frühere Versuche am Kalt- und Warmblüter von anderer Seite s.w.u..

nem ätherischen Oele enthaltenen Thujon zu*). Erstmalig wurde das Thujon als Bestandteil des von Thuja occidentalis gewonnenen Oleum Thujae ermittelt. Es ist darin zu 20—30%, im Salbeiöl bis zu 50% enthalten[6]). Jedoch sind die als Thujon bezeichneten Ketone nicht einheitlicher Natur. Dieselben lassen sich nämlich mit Hilfe von Semicarbazid in linksdrehendes α-Thujon und rechtsdrehendes ß-Thujon zerlegen[6]). Diese beiden optisch aktiven Formen kommen in wechselnder Menge in den obengenannten Oelen vor. So bildet α-Thujon den Hauptbestandteil des Thujaöls. Im Rainfarnöl hingegen ist hauptsächlich ß-Thujon — dies bedingt seinen kräftigen Geruch[7]) — enthalten, während im Salbei- und Absinthöl ein Gemisch von α- und ß-Thujon vorkommt[6]).

Das Thujon ist einem ungesättigten Alkohol, dem Sabinol, isomer[8]). Entgegen diesem zeigt es aber, wie aus der beigegebenen Strukturformel[9]):



ersichtlich ist und schon angedeutet wurde, die Konstitution eines der Gruppe der Terpene angehörenden Ketons. Es ist somit das Oxydationsprodukt eines sekundären Alkohols, und zwar des Thujylalkohols. Dieser konnte aus dem Wermutöl[3]) isoliert werden und läßt sich auch durch Reduktion des Thujons darstellen[3]).

*) Das zu meinen Versuchen benutzte Thujon wurde Herrn Professor Fühner von der Firma Schimmel & Co. zur Verfügung gestellt und war nach deren privater Mitteilung aus amerikanischem Rainfarnöl gewonnen.

Das Thujon stellt eine leicht bewegliche, leicht gelblich tingierte ölige Flüssigkeit von eigenartigem Geruch dar. Dieser erinnert in dünner breiter Schicht in etwa an den Geruch unserer einheimischen frischen Pfefferminze. Es hat bei 760 mm Hg einen Siedepunkt von 201—203°C und bei 15°C eine spezifische Dichte von 0,920[10]).

In Wasser ist es nur im Verhältnis 1:9000 löslich[9]), leicht löslich dagegen in Alkohol und fetten Oelen, und zwar in jedem Verhältnis. Die alkoholischen Thujonlösungen im Verhältnis von 0,2:1 bis 1:1 liefern mit Wasser recht beständige Emulsionen, bei denen erst nach Stunden eine — und dann auch nur unvollständige — Entmischung eintritt. Bei den Thujon-Alkohollösungen im Verhältnis 1:2 tritt bereits bei wässeriger Verdünnung von 1:1000 augenblicklich klare Lösung ein, sodaß hierdurch seine Wasserlöslichkeit auf das Dreifache erhöht wird. Nach Hildebrandt[8]) erzeugt Thujon beim Kaninchen nach Injektion von 1 ccm heftige Krämpfe, namentlich der Kaumuskeln, äußerst frequente Atmung und schließlich Herzlähmung. Nach seiner Angabe[11]) verlaufen diese Krämpfe in gleicher Weise wie die durch Kampfer erzeugten. Ausgedehnte Untersuchungen dieser Art hat Jürss[3]) angestellt. Seine Untersuchungen erstreckten sich auf Fische, Amphibien, Vögel und Säuger. Bei allen Arten konstatierte er neben zeitweiligen Lähmungserscheinungen die Zeichen der zentralen Reizwirkung: Krämpfe. Diese sollen beim Frosch von der Medulla oblongata ausgehen. Das durch Muskarin vergiftete Froschherz wird durch Thujon wieder erregt. Die Pulszahl nimmt in geringem Maße zu, jedoch bald wieder ab, bis schließlich dennoch vollständige Lähmung erfolgt[11]). Auch für weiße Mäuse ist Thujon nach Führer und v. Graevenitz[9]) ein Krampfgift, während der Thujylalkohol lediglich lähmende Wirkung besitzt. In glei-

cher Weise wirkt Thujon beim Menschen. Dies ist an Hand zahlreicher Vergiftungsfälle in der Literatur beschrieben. Vergiftungen hiermit kommen dadurch zustande, daß Aufgüsse der Pflanzen, die Thujon enthalten oder aber ebenfalls Thujon enthaltendes ätherisches Oel eingenommen wird. So teilt Lewin[12]) einen Fall mit, in dem eine Kranke zwei Teelöffel Salbeiöl — anstelle einer vorgeschriebenen tropfenweisen Dosierung — gegen asthmatische Beschwerden einnahm. Sie starb einige Stunden später unter Krämpfen und Zyanose. Ueberdies besitzt das Salbeiöl zweifellos eine Abortivwirkung[4]). Besonders aber wird diese Wirkung den Aufgüssen des Lebensbaumes vom Volke zugesprochen. Ueber einen Vergiftungsfall hiermit, in dem ein „Tee" der Thuja occidentalis von einer Schwangeren getrunken wurde, ohne daß jedoch der gewünschte abortive Effekt eintrat, berichten Brauch[13]) und Jungmichel[14]). Bei dieser Patientin wurden ebenfalls u. a. Krämpfe beobachtet, und zwar ruckweises Schütteln des Kopfes sowie ausgedehnte tonisch-klonische Krämpfe der Extremitäten. In gleicher Weise wirkt das Rainfarnöl krampferzeugend. Die durch dieses hervorgerufenen Krämpfe haben bisweilen den Typ der epileptoiden[15]): es dient als Anthelminthicum, und zwar als Ersatz des Oleum Chenopodii. Auch das Absinthöl ruft beim Menschen u. a. Konvulsionen sowie tonisch-klonische Krämpfe hervor[15])[16]). In dem auf die letzte Literaturangabe bezüglichen sowie in dem von Brauch untersuchten Falle (Thujainfus) wurden bei der Sektion Blutungen im Magen-Darmkanal sowie pathologisch-histologisch fettige Degeneration der parenchymatösen Organe gefunden. Diese kamen auch im Tierexperiment zur Beobachtung[3])[9]). Gerade die durch seinen Gehalt an Absinthöl bzw. das darin enthaltene Thujon bedingte Schädlichkeit der mit Absinth bereiteten Getränke hat in verschiedenen

Ländern zu entsprechenden Gesetzesvorschriften geführt. So besteht in Frankreich, Belgien und der Schweiz ein vollständiges Fabrikations- und Einfuhrverbot des Absinths; Pflanzungen dieser Art sind vernichtet worden[15]). Auch in Deutschland ist nach § 1 Nr. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Absinth vom 27. April 1923[17]) die Herstellung von Absinthbranntwein verboten. Dieses Verbot kann auch ausgedehnt werden auf Trinkbranntwein und andere Getränke, bei denen nur geringe Mengen Wermutkraut oder Bestandteile des Wermutkrauts Verwendung finden. Nach Nr. 2 des gleichen Gesetzes ist es zudem auch verboten, „Wermutöl oder Thujon (Tanaceton) bei der Herstellung von Trinkbranntwein oder anderen alkoholischen Getränken (Wermutwein oder dergl.) zu verwenden, zu diesem Zwecke vorrätig zu halten, anzukündigen, zu verkaufen oder sonst in den Verkehr zu bringen".

Methodik.

Die Versuche wurden durchgeführt an weißen Mäusen männlichen und weiblichen Geschlechts im Gewichte von 10 bis 27 g. Sie entstammten fremder Zucht. Die Mäuse eigener Zucht wurden wegen ungenügender Zahl nur zu einigen Vorversuchen mit nachfolgender Kontrolle der erlangten Werte an den zu den Hauptversuchen verwendeten Tieren benutzt. Eine anfängliche Wiederverwendung der Tiere, die bereits im Versuch gestanden hatten, kam zunächst nach frühestens 8 Tagen wieder in Betracht. Sie mußte jedoch wegen oft beobachteter sehr starker Streuung der Werte und damit evtl. verknüpfter falscher Schlußfolgerungen später wieder aufgegeben werden. Zu grob orientierenden Vorversuchen wurden sie allerdings nach dem genannten Zeitraume zeitweilig auch später noch verwendet. — Sofern es eben anging, wurden die Tiere jeweils eine Woche

vor Beginn der Versuche in das Versuchszimmer genommen. Dort wurden sie bei einer durchweg konstanten Temperatur von 20—22°C gehalten und täglich einmal zu bestimmter Stunde unter ständiger Kontrolle auf etwaige Krankheitserscheinungen von mir selbst mit ausgetrocknetem Weißbrot, Muskator und mit zu gleichen Teilen mit Wasser verdünnter Milch versorgt. Sie zeigten während der Dauer der Versuche (Oktober bis Januar) keine äußerlich erkennbaren Krankheitserscheinungen; ein Eingehen der unbehandelten Tiere wurde nicht beobachtet. Von den anfänglich an Tieren, denen ab 14 Stunden vor Beginn der Versuche jede Möglichkeit der Nahrungsaufnahme genommen war, vorgenommenen Versuchen wurde schließlich wieder Abstand genommen; denn es war nicht vorauszusehen, welche Schäden die der Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz gegenüber als empfindlich geltenden Mäuse bei der oft langen Narkosedauer davontragen würden. Die mitgeteilten Werte sind daher keine auf absolutes Grammgewicht Maus bezüglichen, sondern beziehen sich auf Tiere, die vom Futter fort in Versuch genommen wurden.

Der experimentelle Teil gliedert sich in zwei Abschnitte: in dem ersten Abschnitt wurden zunächst die die gewünschte Narkosetiefe hervorrufenden Dosen der Narkotica bzw. deren sicher tödliche Dosis ermittelt (s. w. u. Abschnitt Narkotica). In dem zweiten Teil wurden die Weckversuche bei den mit den gewählten Narkoticis vergifteten Mäusen angestellt. Den hierzu verwendeten Analeptica wurde jeweils eine Prüfung ihrer pharmakologischen Wirkung auf die Maus vorausgeschickt. Für deren Injektion waren bei den Weckversuchen nicht rein zeitliche Gesichtspunkte maßgebend, sondern vielmehr ein Narkosezustand, in dem bei Prüfung der Cornealreflexe diese zwar noch mit Sicherheit auszulösen

waren, aber eine Abwehr mit den Vorderbeinen vonseiten des Tieres nicht mehr vorhanden war und auch Kneifen der Schwanzwurzel des in kompletter Seitenlage befindlichen Tieres ein Aufrichten oder eine anderweitige Reaktion nicht hervorrief. Die Zeitangaben über den Eintritt dieses Zustandes sind bei den Versuchen stets angegeben; er war geringen Schwankungen unterworfen. Sämtliche einmaligen oder erstmaligen Injektionen wurden subcutan unter Eingehen von der Schwanzwurzel tief unter die Rückenhaut mit langer Nadel unter Abklemmen der Injektionsstelle mittels einer Arterienklemme bei noch eingeführter Kanüle vorgenommen, sodaß beim Herausziehen der Kanüle ein Wiederaustritt des Injektionsmittels mit ziemlicher Sicherheit vermieden werden konnte. Bei den Weckversuchen wurden dann die Analeptica unter die seitliche Bauchhaut, ohne Bevorzugung einer bestimmten Seite, injiziert; bei abermaliger Injektion wurde diese in die noch freie Bauchseite ausgeführt. Es war jedoch das Ziel, mit einer einmaligen Injektion den Weckeffekt zu erreichen. Zur Prüfung einer evtl. besseren Wirkung wurde jedoch auch fraktioniert gespritzt. Zur Ermittlung der Weckdosis wurde das Analepticum in Reihenvorversuchen in steigender Dosis injiziert. Erfolgte das Erwachen des Tieres nur bei einer Dose, so wurde anschließend eine Kontrolle mit der gleichen Dose und einer dicht darunter und dicht darüber liegenden Dose gemacht. Zeigte sich hierbei die gleiche Dose als wirksam, so wurde mit ihr ein Reihenhauptversuch, der jeweils zehn Tiere umfaßte, angestellt. Waren verschiedene Dosen wirksam, so war das Vorgehen das gleiche wie in der erst geschilderten Art; nur fielen die langen Reihenversuche demnach aus. (Die Dosen, mit denen eine Wirkung zu erzielen war, sind in den Tabellen der

Hauptversuche angesternt wiedergegeben.) Die Narkotica wurden in wässeriger Lösung täglich frisch angesetzt. Kampfer und Thujon in öliger, sowie Cardiazol in wässeriger Lösung wurden im Dunkeln aufbewahrt. Während der Dauer der Versuche wurden stets die gleichen Lösungen benutzt (Ausnahme: s. Weckversuche — Thujon). Vor jeder Versuchsreihe erfolgte jedoch eine Kontrolle auf ihre Wirksamkeit mit der als sicher tödlich ermittelten Dose. Ihre Wirkung blieb konstant. Sämtliche Injektionen wurden mit einer Tuberkulinspritze vorgenommen: Eine ziemlich genaue Dosierung war somit ermöglicht. Dabei wurde die Konzentration dieser Lösungen stets so gewählt, daß die Injektionsmenge ein ccm nicht überschritt. In der Mehrzahl der Fälle wurde dieses Volumen bei weitem nicht erreicht. (Die Konzentrationen der Lösungen sind bei den einzelnen Versuchsreihen angegeben.) Nach der Injektion des Narkoticums wurden die Tiere unter eine Glasglocke — sämtliche verwendeten Glasglocken hatten zur Schaffung möglichst gleicher äußerer Versuchsbedingungen ein annähernd gleiches Volumen — auf ein Untersatzbrett gegeben. Da es darauf ankam, den wirklichen narkotischen Effekt der Hypnotica zu ermitteln, wurden die Bedingungen so gewählt, daß nicht äußere Einflüsse für den Eintritt des Schlafes mitbegünstigend wirken könnten. Die Tiere wurden somit auf harter Unterlage bei voller Tages- bzw. Abendbeleuchtung gehalten. Etwaige Ruhe im Versuchszimmer wurde aus gleichem Grunde nicht beobachtet. Zum Schutze gegen Wärmeverlust wurden die Tiere nach Eintritt der Seitenlage in Watte gehüllt. Das gleiche geschah auch wieder nach Injektion des „Weckmittels". Hierdurch war der Test für Spontanäußerungen, „Erholen" des Tieres (Nicht-mehr-Beibehalten der Seitenlage, Kriechen aus Wattepackung usw.), ge-

geben. Dem gleichen Ziele diente — neben der Versorgung mit Nahrung — das Einbringen von Milch, Brot und Muskator unter die Glasglocke. Bei den Weckversuchen wurde — ebenfalls zur Feststellung einer objektiven Wirkung — vermieden, irgendwelche mechanischen Reize (außer einer zeitweilig notwendig werdenden vorsichtigen Prüfung der Reflexe) auf die Tiere einwirken zu lassen. Dem Stich der Kanüle kam in den für diese Versuche gewählten Narkosestadien, wie die Stiche in zahlreichen Kontrollen zeigten, keine etwa im Sinne eines Weckeffektes zu deutende Wirkung zu; er wurde reaktionslos vertragen.

Leitgedanke war somit: Die Pharmaka werden auf ihre Wirkung geprüft, ohne daß mitbegünstigende Umwelteinflüsse das gewonnene Bild zu trüben vermögen.

Ein ermittelter Wert galt als feststehend, wenn in vier von vier Fällen die gleiche Wirkung erzielt wurde; die Beurteilung der Weckversuche erfolgte nach besonderen Gesichtspunkten.

Die Gesamtergebnisse in dieser Arbeit wurden an einem Material von 370 Mäusen gewonnen.

Experimenteller Teil.

Erster Abschnitt: Narkotica.

Da es nicht vorauszusehen war, ob Thujon sich überhaupt als Weckmittel erweisen würde, d. h. ob sein zentraler Angriffspunkt mit dem eines der bekannten Narkotica zusammenfallen würde, mußte dieses naturgemäß gegen mehrere Schlafmittel untersucht werden.

Verwendung fanden aus der uns beliefernden Apotheke bezogenes Aethylurethan (= Urethan) und phenylaethylbarbitursaures Natrium (= Na. ph.). Urethan wurde in 10%iger (Urethani 10,0 g — Aq.

dest. ad 100,0 ccm), Na. ph. in 1%iger Lösung (Na. ph. 1,0 g – Aq. dest. ad 100,0 ccm) subcutan injiziert.

Die hiermit für meine Tiere ermittelten Dosen sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

Schlafmittelversuche

Dosis	Narkoticum (subcutan)		Entspricht nach Girndt [18]	Durchschnittlich Seitenlage bei:		Durchschnittliche Narkosedauer bei:	
	Urethan in mg p. G.M.	Na. ph. in mg p.G.M.	Stadium:	Urethan	Na. ph.	Urethan	Na. ph.
leichtnarkotische	1,2	0,15	IV (nur beim Urethan)	20' p. i.	keine S.-L	5 h	keine Narkose; nur Schlaf
vollnarkotische	1,5	0,17	V	12' p. i.	40 ' p. i.	8 h	30–36 h
sicher tödliche	2,5	0,2	VI	10' p. i.	25 ' p. i.	† 6 h p. i.	† 48-72 h

Die beiden ersten für Urethan angeführten Dosen entsprechen ungefähr den von Stroß[19]) ermittelten. Er fand, daß minimal 1,25—1,5 mg Urethan pro Gramm Maus (= p. G.M.) bei intraperitonealer Injektion eine narkotische Wirkung entfalten. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß bei seinen Versuchen nur eine 3%ige Lösung Verwendung fand. Wenn ich also mit diesen Dosen bereits ziemlich starke Wirkungen erzielte, so ist dies sicherlich auf die veränderten Resorptionsbedingungen bei Anwendung der 10%igen Lösung zu beziehen. So auch bewirkte in meinen Versuchen eine 5%ige Lösung bei weitem nicht den gleichen Effekt mit Bezug auf Eintritt und Ausdehnung der Narkose; sie fand deswegen keine Verwendung.

Beim Na. ph. zeigten sämtliche Tiere bald nach der Injektion eine starke Tychypnoe und ein äußerst

starkes Excitationsstadium. Dieses überdauerte den Zeitpunkt des spontanen Eintritts der Seitenlage in den meisten Fällen noch um mehrere Minuten und zeigte dann den Charakter klonischer Krämpfe der Extremitäten und des Kopfes. Die Narkosenbreite des Na. ph. erwies sich überdies als sehr gering. Während, wie in der Tabelle angegeben, bei einer Dosierung von 0,15 mg p. G.M. Seitenlage weder spontan erreicht, noch passiv erteilte Seitenlage beibehalten wurde und nur ein starkes Schlafbedürfnis zu konstatieren war, genügte die Dosis von 0,17 mg p. G.M. bereits zur Herbeiführung einer 30—36stündigen, sehr tiefen Narkose. Todesfälle bei dieser Dosierung kamen nie zur Beobachtung, auch nicht im Sinne der Spättodesfälle. Die in der Tabelle letztgenannte Dose von 0,2 mg p. G.M. führte schließlich in dem angegebenen Zeitraum stets den Tod herbei; nur in zwei von mindestens 20 beobachteten Fällen trat er schon früher ein.

Zweiter Abschnitt: Weckversuche.

a) Thujon

Verwendet wurde ß-Thujon; es wird von der weißen Maus, wie sich an dem schnellen Wirkungseintritt — durchschnittlich nach 1 bis 2 Minuten — zeigte, äußerst schnell resorbiert. Zu diesen Reinversuchen mit Thujon wurde eine 10%ige Lösung in Olivenöl (Thujoni 10,0 g — Olei Olivarum ad 100,0 ccm)*) und eine daraus bereitete 1%ige Lösung benutzt. Die Injektionen erfolgten subcutan. Bei allen Dosierungen war stets eine mit steigenden Dosen sich steigernde starke Tachypnoe festzustellen. Bei einer Dose von 0,1 mg p. G.M. Thujon bestand lediglich eine starke Hyperaesthesie gegen akustische

*) Im folgenden bezeichnet der Prozentgehalt stets: Wirksame Substanz in Gramm-Lösungsmittel auf 100 ccm aufgefüllt.

Reize, und zwar nur gegen hohe Töne (Anklopfen der Glasglocke mit Metallspatel). Zeitweilig trat bei dieser Dose S-förmige Krümmung des Schwanzes als einziges Zeichen der zentralen Reizwirkung auf. Stets war diese bei darüberliegenden Dosen vorhanden. Bei 0,4 mg p. G.M. nahm die akustische Hyperaesthesie den Charakter starker Schreckhaftigkeit an: Heftiges Zusammenzucken bei Augenschluß. Während bis zur Dose von 0,3 mg p. G.M. eher eine gewisse Verlangsamung in den Bewegungen der Tiere und eine „gespannte" Haltung zum Ausdruck kamen, war bei einer Dosierung von 0,4—0,7 mg p. G.M. bisweilen eine leichte motorische Unruhe. Schnuppern usw. zu verzeichnen. Zugleich wurde hierbei das auch zeitweilig schon bei darunterliegenden Dosen beobachtete breite seitliche Abspreizen der Hinterbeine, wobei das Tier mit dem Bauche über die Unterlage kroch, deutlich und war bei dieser Dose stets vorhanden. Bei Steigerung der Dose auf 0,8 mg p. G.M. und darüber äußerte sich die Wirkung des Thujons in dem Auftreten von Krampfanfällen. Sie äußerten sich in dieser Weise: Kurz vor dem Krampfanfall pflegt das Tier unter Nach-vorne-Strecken der Vorderbeine und Beugung des Kopfes auf die Unterlage wie in beobachtender Stellung zu verharren. Unter gleichzeitiger ruckartiger Bewegung des Körpers nach hinten geht der Schwanz in Standartenstellung. Gleichzeitig stößt das Tier unter Augenschluß einen kurzen Schrei aus. Eine krampfartige maximale Beugung des Kopfes und Rumpfes unter klonischen Krämpfen der Extremitäten, bei zeitweilig tonischen Krämpfen der Hinterbeine, setzt ein. Das Tier fällt in Seitenlage, Krämpfe der Kaumuskeln treten auf; Flüssigkeit tritt aus der Schnauze. Diese maximale Beugung wird abgelöst von einem starken Opisthotonus. Bisweilen kommt es auch zu einer starken Torsion des Stammes um

seine Längsachse bis zu etwa 180°, sodaß der untere Teil des Bauches mit den Hinterbeinen zum eigentlichen Tierrücken torquiert wird. Ist dieser Krampfanfall vorüber, so richtet sich das Tier wieder auf. Klonische Zuckungen in den Vorderbeinen — und zwar in stetig wechselndem Turnus zwischen rechts und links – nach Art des „Pfötchengebens" beim Hunde halten noch einige Minuten an. Bei einer Dose von 1,0 mg p. G.M. an aufwärts wurden die ersten Todesfälle beobachtet. Regelmäßig trat der Tod ein bei einer Dose von 1,5 mg p. G.M.. Bei dieser Dose überschlägt sich das Tier in wilden, epileptiformen Krämpfen; der Tod erfolgt bereits nach diesem einen Anfall im tetanischen Streckkrampf, ein bis drei Minuten p. i. . Eine Relation zwischen Häufigkeit der Anfälle und Dosierung war nicht festzustellen; bei steigenden Dosen nahmen lediglich die Krampfanfälle an Intensität zu. Bei noch höheren Dosen (bis zu 4,25 mg p. G.M.) erfolgte der Tod bereits eine Minute p. i., ebenfalls im tetanischen Streckkrampf. Lähmungserscheinungen wurden nie beobachtet*).

Nach diesen Versuchen erwies sich Thujon also als ein Krampfgift für weiße Mäuse und erfüllte somit die eine an ein Weckmittel zu stellende Forderung der zentral-erregenden Wirkung. Zur Prüfung seiner evtl. Weckwirkung wurde es zunächst gegen Urethan untersucht, und zwar wurden die zu den reinen Thu-

*) Bei meinem ersten orientierenden Versuche mit Thujon überlebte die Maus die letztgenannte Dose. Sie lag über 36 Stunden in Krämpfen, aus denen sie sich schließlich erholte. Ein zeitweiliger narkotischer Zustand schien zu bestehen. Nach daran anschließend vorgenommenen sechs Kontrollversuchen war jedoch die oben erwähnte letale Wirkung dieser Dose vorhanden. — Da es sich bei der ersten Maus um ein Tier handelte, das bereits zu Versuchen mit Schlafmitteln verwendet worden war, führte ich die Erscheinungen auf diese Vorbehandlung zurück.

jonversuchen verwendeten Lösungen in der gleichen Konzentration benutzt. Urethan wurde in 10%iger Lösung subcutan injiziert. In einzelnen Reihenversuchen wurden die Tiere mit den Urethandosen: 1,2; 1,5 und 2,5 mg p. G.M. gespritzt. Bei diesen Urethandosen war durchschnittlich nach 30, 20 und 14 Minuten der gewünschte narkotische Zustand erreicht. Zu diesen Zeiten wurde Thujon entgegengesetzt. Die Thujondosen von 0,1 –2,0 mg p. G.M. zeitigten in keinem Falle eine Wirkung. Bei Dosen bis zu 0,5 mg p. G.M. pflegte bisweilen eine Abwehr vonseiten des Tieres bei Prüfung der Cornealreflexe sich wieder einzustellen. Bald jedoch folgte ein tiefer narkotischer Zustand. Dieser führte bei der sicher tödlichen Urethandose binnen drei Stunden, bei den nicht tödlichen Urethandosen binnen 48 Stunden unter den Zeichen der fortschreitenden zentralen Lähmung zum Tode. Dies war auch bei den höheren Thujondosen die Regel. Eine unmittelbar im Anschluß an die Urethaneinspritzung vorgenommene Thujoninjektion hatte nur einen Einfluß im Sinne der Verzögerung des Eintritts der Seitenlage; den letalen Ausgang vermochte auch sie nicht aufzuhalten.

Nach diesem negativen Versuchsergebnis gegen Urethan wurde Thujon gegen phenylaethylbarbitursaures Natrium untersucht. Na. ph. kam in 1%iger Lösung zur Anwendung, Thujon in den vorher erwähnten Konzentrationen. Bei diesen Versuchsreihen wurden die Weckversuche nur gegen die Na. ph.-Dosen von 0,17 und 0,2 mg p. G.M. unternommen. Es war nämlich — wie bereits erwähnt — bei der Na. ph.-Dose von 0,15 mg p. G.M. nur ein starkes Schlafbedürfnis ohne jedes Zeichen einer Narkose zu erzielen. So erwies sich bereits der bloße Stich mit einer Kanüle als äußerst „zentral-erregend". Die motorischen Reizerscheinungen, die das Na. ph.

hervorrief, traten hierbei derart in Erscheinung, daß „Weckversuche" zu äußerst zweifelhaften Schlußfolgerungen geführt hätten. Diese Dose wurde daher bei den Weckversuchen, und zwar für sämtliche drei Analeptica, ausgeschaltet. Die ersten Weckversuche wurden gegen die sicher tödliche Na. ph.-Dose unternommen. Bei den Reihenvorversuchen wurde das Optimum der Weckwirkung mit der Thujondose von 1,5 mg p. G.M. ermittelt. Die Dosierung bot Schwierigkeiten dadurch, daß schon um wenig niedrigere oder höhere Dosen unwirksam waren: Darunter liegende Dosen hatten keinen Einfluß auf den letalen Ausgang; hohe Dosen (2,0 mg p. G.M.) hatten eine sehr starke Weckwirkung: Die Tiere liefen im unmittelbaren Anschluß an die Injektion in starker motorischer Unruhe umher. Die gesteigerte Motorik währte drei bis vier Stunden; dann gingen die Tiere unter Lähmungserscheinungen zugrunde.

Die Weckversuche mit der Thujondose von 1,5 mg p. G.M. bei der sicher tödlichen Na. ph.-Dose sind in Tabelle 2 wiedergegeben (Thujon 10%ig).

Tabelle 2 (s. Seite 23)

Wie in dieser Tabelle bemerkt, erholten sich die Tiere in einem Zeitraum von 16—48 Stunden, und zwar vorwiegend zu einem früheren Termine. Eines der Tiere starb nach 8 Tagen; die Sektion ergab keinen Anhalt für die Todesursache. — Die Weckwirkung des Thujons zeigte sich in dieser Weise: Unmittelbar nach der Injektion ist die Atmung stark beschleunigt, die Abwehrbewegungen sind bei leiser Berührung sehr stark. Bis etwa 3 Minuten nach der Injektion „springt" die Maus unter Andeutung von Springkrämpfen aus der Wattepackung. Bald richtet sich das Tier auf. Eine starke motorische Unruhe setzt ein. Unter ständigem Fallen und Wiederaufrichten läuft die Maus stark ataktisch umher. Nach

dem Verlauf einer halben Stunde liegt sie unter normaler Reaktion auf Reize wieder still. Ein narkotisches Nachstadium setzt ein. Wird sie in diesem Zustand aufgesetzt, so macht sie bei Kneifen der Schwanzwurzel frustrane Kriechbewegungen. Nach diesem Stadium hat sich das Tier in der angegebenen Zeit erholt: Ein starkes Freßbedürfnis kennzeichnet diesen Zustand; die Tiere verhalten sich normal. Nur pflegt die Ataxie diesen Zeitpunkt der „Erholung" um einen Tag oder mehr zu überdauern.

Tabelle 2

Weckversuche mit Thujon bei einer sicher tödlichen Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium.

Tier Nr.	Gewicht der Maus i. Gramm	Na. ph. in mg p. G.M.	Gesamtmenge Na. ph. in mg	Thujon in mg p. G.M.	Gesamtmenge Thujon in mg	Thujon-Injektion nach:**)	Bemerkungen:
1	19,5	0,2	3,9	1,5*	29,25	35	Erholt nach 2 Tagen † nach 8 Tagen
2	18,5	0,2	3,7	1,5	27.75	31	Erholt nach 36 Stunden
3	21,5	0,2	4,3	1,5	32,25	29	Erholt nach 36 Stunden
4	16,5	0,2	3,3	1,5	24,75	32	Erholt nach 45 Stunden
5	20,5	0,2	4,1	1,5	30,75	25	Erholt nach 16 Stunden
6	18,5	0,2	3,7	1,5	27,75	38	Erholt nach 16 Stunden
7	17,5	0,2	3,5	1,5	26,25	34	Erholt nach 16 Stunden
8	18,5	0,2	3,7	1,5	27,75	31	Erholt nach 16 Stunden
9	21,5	0,2	1,3	1,5	32,25	38	Erholt nach 22 Stunden
10	12,5	0,2	2,5	1,5	18,75	29	Erholt nach 16 Stunden; abortiert

Kontrolle I: † nach 8 Stunden

Kontrolle II: † nach 48 Stunden

**) Die Zahlen bezeichnen die Minutenzahl nach der Na. ph.-Injektion

Nach diesem günstigen Resultat wurde zur Klärung der Frage der zeitlichen Begrenzung der Thujonwirkung bei den mit sicher tödlicher Na. ph.-Gabe vergifteten Mäusen noch eine, 47 Einzelversuche umfassende, Versuchsreihe angeschlossen. Hierbei wurde Thujon*) nach 1, 2, $2^3/_4$, 3, 5, 6 und 15 Stunden sowie kurze Zeit vor dem zu erwartenden Tode (etwa 60 Stunden nach der Na. ph.-Injektion) injiziert. Bei den nach 1, 2 und $2^3/_4$ Stunden vorgenommenen Injektionen war bei je einem von je 5 Tieren die Thujoninjektion lebensrettend; die übrigen Mäuse gingen früher ein als die Kontrollen. Teils mit, teils ohne vorangehende Krampferscheinungen trat der Tod unter den Zeichen der zentralen Lähmung ein. Dieser allerdings vorauf ging bei sämtlichen Tieren ein Wiederkehren bzw. Deutlicherwerden der bereits erloschenen oder abgeschwächten Reflexe. Ebenso wurde die Atemfrequenz deutlich erhöht (von 8–10 bis auf 200 Atemzüge p.m.). Die gleichen Erscheinungen waren auch noch nach den oben angegebenen, zeitlich später fallenden Injektionen wahrzunehmen; ein Ueberleben aus diesen Serien trat in keinem Falle ein: Der Tod erfolgte auch hierbei früher als bei den Kontrollen. Die bei den erstgenannten Zeiten überlebenden Tiere erholten sich gleichmäßig nach rund 48 Stunden; es erfolgte ein allmähliches Erwachen (Herumlaufen, Nahrungsaufnahme).

*) Zu dieser Serie wurde eine frisch bereitete ölige Thujonlösung (10%ig) benutzt. Auch hierbei blieb die sicher tödliche Dose von 1,5 mg p.G.M. Thujon konstant. Die ersten Erscheinungen der Thujonwirkung traten aber nach Injektion dieser Lösung erst nach 7—8 Minuten auf, und der Tod erfolgte erst durchschnittlich 20 Minuten p.i.. Da es sich bei dem zur Lösung verwendeten Olivenöl nach Mitteilung der beliefernden Apotheke um ein (gegenüber dem früher verwendeten) aus einer anderen Bezugsquelle bezogenes Oel handelte, dürfte diese Tatsache auf eine — durch die veränderte Zusammensetzung des Oeles bedingte — verzögerte Resorption zurückzuführen sein.

Die Ataxie überdauerte das „Erholen" noch um weit mehr als einen Tag. Irgendwelche Beziehungen zwischen Zeitpunkt der Na. ph.-Injektion und aufzuwendender Thujondose im Sinne einer besseren Wirksamkeit einer größeren Thujondose bei bereits größerer Narkosetiefe bestanden nicht. Die Maus, bei der die Thujoninjektion eine Stunde nach der Na. ph.-Injektion vorgenommen wurde, erholte sich noch nach 1,5 mg p. G.M. Thujon. Erfolgte die Injektion der gleichen Menge nach 2 Stunden, so erwies sie sich in diesem Falle als unwirksam; eine Dose von 2,0 mg p. G.M. war allerdings noch wirksam. Bei der nach $2^3/_4$ Stunden erfolgten Thujoninjektion war hingegen wieder eine Dose von 1,0 mg p. G.M. Thujon lebensrettend. Wurde Thujon 60 Stunden nach der Na. ph.-Injektion, kurz vor dem zu erwartenden Tode, entgegengesetzt, so bewirkte nur eine hohe Dose (4,0 mg p. G.M.) ein deutliches Zunehmen der Atemfrequenz und ein Wiederkehren der Corneal- und Spinalreflexe. Kurze Zeit danach trat hierbei jedoch der Tod ein. Darüber und darunter liegende Dosen waren im übrigen in allen Fällen ohne Einfluß auf den letalen Ausgang. Auch fraktionierte Injektionen zeigten in fortgeschrittenen Narkosestadien — wie auch allgemein — keine Vorteile. Zeitweilig schienen sie sogar den Eintritt des Todes zu beschleunigen. Wie bereits oben bemerkt, war bei dieser Versuchsserie eine eigentliche Weckwirkung im Sinne augenblicklichen Erwachens nicht mehr festzustellen; das Wiedernormalwerden der Reflexe war bei den überlebenden Tieren das einzige Zeichen der Thujonwirkung. Von diesen Tieren überlebten nur die, bei denen zu dem Zeitpunkte der Thujoninjektion die oben erwähnten Reflexe noch mit Sicherheit auszulösen waren. Daß diese Tatsache für das Ueberleben Grundforderung war, fand ich bei dem Zurückgehen in dem Zeitpunkte der Thujon-

injektionen bestätigt. Das mit dieser Na. ph.-Dose erzielte Narkosestadium war nämlich bald ein tiefes. Eine Stunde nach der Na. ph.-Injektion war bereits eine deutliche Abnahme der Cornealreflexe, nach 2½—3 Stunden aber schon ein Erlöschen sämtlicher Reflexe festzustellen. Mit Ausnahme eines, des überlebenden Tieres, wurde dies in einer Versuchsreihe bereits nach 1½ Stunden beobachtet*).

Bei den dann vorgenommenen Weckversuchen nach Injektion von 0,17 mg p. G.M. Na. ph. wurde untersucht, ob eine Relation zu finden wäre zwischen der aufgewendeten Na. ph.-Dose und der zu injizierenden Menge Thujon. Bestünde eine solche, so müßte. wenn 1,5 mg p. G.M. Thujon eine optimale Gegenwirkung gegen 0,2 mg Na. ph. entfaltet, eine Menge von 1,275 mg p. G.M. Thujon einer Menge von 0,17 mg p. G.M. Na. ph. optimal entgegenwirken. Eine solche Beziehung bestand nicht; diese Dose er-

Tabelle 3

Weckversuche mit Thujon bei einer nicht tödlichen Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium.

Anzahl der Tiere	Gewicht in Gramm	Na. ph. in mg p. G. M.	Thujon im mg p. G. M.	Thujon-Injektion nach:**)	Bemerkungen:
10	12,5-22,5	0,17	1,0*	48-57	Sämtl. Tiere laufen kurz nach der Injektion herum. — Gesteigerte Motorik, kurze Ruhepause. — Kein narkot. Nachstadium.

Kontrolle I: erholt nach 36 Stunden
Kontrolle II: erholt nach 32 Stunden

**) Die Zahlen bezeichnen die Minutenzahl nach der Na. ph.-Injektion

*) Es handelte sich hierbei um aus der Apotheke frisch bezogenes Na. ph..

wies sich als zu hoch. Wirksam dagegen war nur die Menge von 1,0 mg p. G.M. Thujon bei dieser Na. ph.-Dose.

Diese Versuchsreihe ist in Tabelle 3 dargestellt (Thujon 10%ig).

Auch bei dieser Versuchsreihe zeigte sich die ausgesprochene Weckwirkung des Thujons. Unter Andeutung von klonischen Krämpfen verlassen die Tiere die Wattepackung, und zwar zwischen 1—2 Minuten p. i.. Auch hier folgt dann ein Stadium großer motorischer Unruhe. Das Tier ist dabei sehr stark ataktisch: fällt dauernd, richtet sich aber wieder auf. Auch hier zeigt sich wieder ein großes Freßbedürfnis. Weiterhin wechseln Stadien der Ruhe mit denen einer gesteigerten Motorik. Die Ataxie pflegt auch hier erst im Verlaufe eines weiteren Tages zu schwinden: ein narkotisches Nachstadium fehlt.

b) Kampfer.

Zu den reinen Kampferversuchen wie auch zu den anschließenden Weckversuchen fand natürlicher, aus der uns beliefernden Apotheke bezogener Kampfer (D.A.B. 6) Verwendung. Nach Befeuchtung mit Alcohol abs. (96%ig) wurde er im Mörser zerrieben und auf kaltem Wege in Olivenöl gelöst. Subcutan injiziert wurde er in 10%iger und in einer aus dieser Stammlösung ebenfalls mit Olivenöl bereiteten 1%igen Lösung. Für die reinen Kampferversuche wie für die Weckversuche wurden die gleichen Lösungen benutzt.

Als minimal krampferzeugende Dose wurde 0,8 mg p. G.M. ermittelt: die sicher tödliche Dosis betrug 1,8 bis 2,0 mg p. G.M.. Auffällig war bei diesen Dosen das lange, 1—2 Stunden umfassende Intervall vom Zeitpunkt der Injektion ab bis zum Auftreten

der Krämpfe. Die Krämpfe waren klonischen Charakters und hielten bis zu einigen Stunden an. Das Tier ging schließlich an Erschöpfung zugrunde. Im wesentlichen waren diese Krämpfe die gleichen wie die durch Thujen erzeugten. Ein Unterschied lag nur darin, daß beim Thujon in kürzester Zeit der Tod im tetanischen Streckkrampf erfolgte, während dieser beim Kampfer erst nach Ablauf von über 24 Stunden (bei sicher tödlicher Dosis) unter Erschöpfung eintrat.

Die zuerst gegen Urethan mit Kampfer zum gleichen Zeitpunkte wie beim Thujon vorgenommenen Weckversuche verliefen in gleicher Weise wie beim Thujon negativ. Sämtliche Kampferdosen von 0,1 mg p. G.M. — 1,5 mg p. G.M. ließen die Tiere unter starker Vertiefung des narkotischen Zustandes und einem baldigen Erlöschen der Reflexe eingehen. Irgendwelche Zeichen einer Weckwirkung waren nicht zu beobachten.

Nun erfolgte eine Prüfung der evtl. Weckwirkung des Kampfers bei den mit der sicher tödlichen Na. ph.-Dose vergifteten weißen Mäusen. In den Reihenvorversuchen überlebte je ein Tier bei einer Dose von 0,2 mg p. G.M. Kampfer und bei einer Dose von 1,0 mg p. G.M.. Wurde die letztgenannte Menge überschritten, so trat der Tod unter Lähmungserscheinungen ein.

Tabelle 4 gibt diese Versuchsreihe wieder (Kampfer 1- bzw. 10%ig).

Tabelle 4 (s. Seite 29)

Ein Weckeffekt im Sinne plötzlicher Spontanäußerungen des Tieres war hierbei nicht zu verzeichnen; das Erwachen der überlebenden Tiere war ein allmähliches.

Tabelle 4

Weckversuche mit Kampfer bei einer sicher tödlichen Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium.

Tier Nr.	Gewicht der Maus i. Gramm	Na. ph. in mg p. G.M.	Gesamtmenge Na. ph. in mg	Kampfer in mg p. G.M.	Gesamtmenge Kampfer in mg	Kampfer-Injektion nach:**)	Bemerkungen:
1	14,5	0,2	2,9	0,1	1,45	33	† 7 Stunden p.i.
2	14,5	0,2	2,9	0,2*	2.9	35	† 2 Stunden p.i.
3	19,5	0,2	3,9	0,3	5,85	42	Erholt nach 48 Stunden
4	15,0	0,2	3,0	0,4	6,0	35	† 8 Stunden p.i.
5	17,5	0,2	3,5	0,5	8,75	26	Erholt nach 22 Stunden
6	16,5	0,2	3,3	0,5	8,25	36	† 18 Stund. p.i.
7	24,0	0,2	4,8	1,0*	24,0	43	Abortiert; erholt nach 28 Stunden
8	15,5	0,2	3,1	0,9	13,95	36	† 48 Stund. p.i.
9	22,5	0,2	4,5	1,1	24,75	29	† 32 Stund. p.i.
10	25,5	0,2	5,1	1,0	25,5	41	† 8 Stunden p.i.

Kontrolle I: † nach 48 Stunden

Kontrolle II: † nach 57 Stunden

**) Die Zahlen bezeichnen die Minutenzahl nach der Na. ph.-Injektion

Bei den dann vorgenommenen Versuchen gegen die Na. ph.-Dose von 0,17 mg p. G.M. zeigte sich ein Optimum der Wirkung bei der Kampferdose von 0,3 mg p. G.M..

Die mit dieser Dose vorgenommene Versuchsreihe ist in Tabelle 5 festgelegt (Kampfer 1%ig).

Auch hierbei war ein typisch „weckender" Effekt nicht vorhanden: Der Kampfer bewirkte ein allmähliches Absinken der Narkose unter wiederkehrender normaler Abwehr bei Reizen. Fraktionierte Dosierungen boten ebenfalls wie bei den Versuchen mit

der sicher tödlichen Na. ph.-Dose keinen Vorteil.

Tabelle 5

Weckversuche mit Kampfer bei einer nicht tödlichen Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium.

Anzahl der Tiere	Gewicht in Gramm	Na. ph. in mg p. G. M.	Kampfer in mg p. G. M.	Kampfer-Injektion nach:**)	Bemerkungen:
10	13,5-17,0	0,17	0,3*	56-60	4 Tiere † innerhalb 7 Std. p. i., 6 Tiere erholt nach 24 und 26 Std..

Kontrolle I: Beide erholt nach
Kontrolle II: 48 Stunden.

**) Die Zahlen bezeichnen die Minutenzahl nach der Na. ph.-Injektion

c) Cardiazol.

Das für diese Versuche verwendete Cardiazol wurde mir freundlicherweise von der Herstellerfirma, der Knoll A.-G., in Substanz zur Verfügung gestellt. Dadurch war mir die Möglichkeit gegeben, mit reinen, keine weiteren Zusätze enthaltenden Lösungen zu arbeiten. Die Lösung wurde mit destilliertem Wasser (1%ig) angesetzt; bei allen Versuchen wurde stets die gleiche Lösung verwendet. Auch die zur Injektion in den Handel gebrachte Cardiazollösung ist nämlich mit destilliertem Wasser, ohne Zusatz eines Konservierungsmittels, bereitet. Sie enthält jedoch nach einer privaten Mitteilung der Herstellerfirma — auch die erste Angabe entnehme ich dieser — einen Zusatz von 0,1% Dinatriumphosphat ($Na_2 HPO_4 \cdot 12 H_2O$). Durch diesen Zusatz werden die Lösungen auf einen pH-Wert von 7,5—8 eingestellt, um die zur Verminderung des Injektions-

schmerzes erforderliche Wasserstoffionenkonzentration zu erreichen. Bei der Prüfung der mir auch hiervon auf Wunsch überlassenen Substanz ergab sich erwartungsgemäß bei Injektion dieser Lösung (1 ccm) in dem angegebenen Prozentgehalt keine, irgendwie äußerlich erkennbare Wirkung auf die weiße Maus.

Bei den Reinversuchen mit Cardiazol war 0,05 mg p. G.M. die minimal krampferzeugende Dose. In Uebereinstimmung mit Schmitz[20]) war 0,1 mg p. G.M. die sicher tödliche Dosis. Auch die durch Cardiazol erzeugten Krämpfe stimmen mit den durch Thujon erzeugten überein. Abweichend hiervon zeigte der Schwanz der Tiere bei den krampferzeugenden Dosen eine nur beim Cardiazol beobachtete, äußerst starke Krümmung des Schwanzes über den Rücken nach vorne, sodaß die Schwanzspitze den Kopf berührte. Als Eigenart der Cardiazolkrämpfe sind weiterhin noch die intensiven Schüttelbewegungen des Kopfes um seine Längsachse zu erwähnen. — Bei der tödlichen Dose erfolgte auch hier der Tod im tetanischen Streckkrampf. Allerdings pflegte er erst 10—17 Minuten p. i. aufzutreten.

Die Weckversuche des Cardiazols gegen Urethan zu den gleichen Zeiten und bei den drei gleichen wie beim Thujon und Kampfer gewählten Narkosestadien verliefen sämtlich negativ. Bei sämtlichen Urethandosen gingen die Tiere bei Cardiazolgaben von 0,1 mg p. G.M. und darüber unter Krämpfen ein. Bei darunter liegender Dosierung bis hinab zu 0,01 mg p. G.M. war weder ein Weckeffekt, noch überhaupt eine Beeinflussung der Narkosedauer gegenüber den Kontrollen festzustellen. Vielmehr konnte bei den beiden ersten Urethandosen (1,2 und 1,5 mg p. G.M.) eher von einer Verlängerung, als von einer Verkürzung der Narkose die Rede sein. Bei der sicher tödlichen Urethandose trat der Tod inner-

halb des gleichen Zeitraumes wie bei den Kontrolltieren ein.

Es folgte nun eine Prüfung des Cardiazols hinsichtlich seiner Beeinflussung der mit der sicher tödlichen Na. ph.-Dose vergifteten weißen Mäuse. Wie beim Thujon, so bot auch hier das Auffinden einer geeigneten Dose große Schwierigkeiten. Bei den Vorversuchen überlebte schließlich bei einer Dosierung von 0,15 mg p. G.M. eine Maus. Schon wenig darüber liegende Dosen verursachten ein Eingehen der Tiere unter Krämpfen. Fallende Dosen ließen den letalen Ausgang unbeeinflußt. Auch die Injektionen mit jeweils wiederholten kleinen Gaben verliefen ebenso negativ.

Tabelle 6 gibt diese Versuchsreihe wieder (Cardiazol 1%ig).

Tabelle 6 (s. Seite 33)

Sämtliche Tiere zeigten hierbei Andeutungen von klonischen Krämpfen. Die beiden von dieser Versuchsreihe überlebenden Tiere verließen bald nach der Injektion die Wattepackung unter Springkrämpfen. Spontane Bewegungen des Tieres setzten nicht ein. Bei Aufsetzen und Schwanzkneifen war die Abwehr deutlich, Fortbewegung jedoch unmöglich. Ebenso waren bei den Tieren, die ad exitum kamen, in einzelnen Fällen eine gesteigerte Abwehr bei Reizen und ein Lebhafterwerden der Reflexe zu beobachten. Die erholten Tiere verhielten sich weiterhin in einem narkotischen Zustande. Nach 24 bezw. 48 Stunden nahmen diese Tiere erst Nahrung zu sich; bis zu diesem Zeitpunkt währte der Narkosezustand. Die Ataxie schwand erst allmählich.

Die Injektionen dieser oder auch sehr hoher Cardiazolgaben (0,4 mg p. G.M.) bewirkten, wenn sie einige Stunden vor dem zu erwartenden Tode vorgenommen wurden, kein Wiederkehren der erlosche-

nen Reflexe. Die Atmung schien dann ebenfalls unbeeinflußt zu bleiben.

Tabelle 6

Weckversuche mit Cardiazol bei einer sicher tödlichen Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium.

Tier Nr.	Gewicht der Maus i. Gramm	Na. ph. in mg p. G.M.	Gesamtmenge Na. ph. in mg	Cardiazol in mg p. G.M.	Gesamtmenge Cardiazol in mg	Cardiazol-Injektion nach:**)	Bemerkungen:
1	19,5	0,2	3,9	0,15*	2,92	43	Erholt nach 24 Stunden
2	15,5	0,2	3,1	0,15	2,3	34	Erholt nach 48 Stunden
3	15,5	0,2	3,1	0,15	2,3	32	†42 Stund. p.i.
4	11,5	0,2	2,3	0,15	1,7	26	†48 Stund. p.i.
5	14,5	0,2	2,9	0,15	2,17	33	†27 Stund. p.i.
6	16,0	0,2	3,2	0,15	2,4	34	Sämtlich † zwischen 24 und 48 Stunden p.i.
7	17,5	0,2	3,5	0,15	2,6	36	
8	12,5	0,2	2,5	0,15	1,87	27	
9	15,5	0,2	3,1	0,15	2,3	38	
10	20,5	0,2	4,1	0,15	3,0	29	

Kontrolle I: † nach 48 Stunden

Kontrolle II: † nach 60 Stunden

**) Die Zahlen bezeichnen die Minutenzahl nach der Na. ph.-Injektion

Angeschlossen daran wurde, ebenso wie bei Thujon und Kampfer, die Prüfung des Cardiazols gegenüber einer Na. ph.-Gabe von 0,17 mg p. G.M.. Als wirksam erwiesen sich in den Vorversuchen die Dosen von 0,05; 0,085 und 0,1 mg p. G.M..

Diese Versuche sind in Tabelle 7 zusammengefaßt (Cardiazol 1%ig).

Tabelle 7

Weckversuche mit Cardiazol bei einer nicht tödlichen Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium.

Anzahl der Tiere	Gewicht in Gramm	Na. ph. in mg p. G. M.	Cardiazol im mg p. G.M.	Cardiazol-Injektion nach:**)	Bemerkungen:
3	10,5-24,0	0,17	0,05*	49	Sämtlich zwischen 21—26 Std. erholt.
3	10,5-24,0	0,17	0.085*	bis	
4	10,5-24,0	0,17	0,1*	62	

Kontrolle I: Beide nach 48 Stunden
Kontrolle II: erholt vorgefunden.

**) Die Zahlen bezeichnen die Minutenzahl nach der Na. ph.-Injektion

Sämtliche Tiere erholten sich innerhalb 21—26 Stunden; die Tiere waren munter und fraßen. Die Atxie war noch nach einem Tage deutlich ausgeprägt. Bei der Dose von 0,1 mg p. G.M. erzeugte Cardiazol in den vier angeführten Fällen andeutungsweise klonische Krämpfe. Aeußerlich war weiterhin kein unterschiedliches Verhalten bei den verschiedenen gewählten Dosierungen des Cardiazols bei den Tieren zu beobachten. In sämtlichen Fällen wurde auch wieder der eigentliche Weckeffekt vermißt; die Narkosedauer wurde nur abgekürzt: Sie ging dabei in ein allmähliches Erwachen über. Reflexe und Abwehr kehrten allerdings bald nach der Injektion zur Norm zurück.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Nach Bestätigung der Versuchsergebnisse Böckelmanns[2]) hinsichtlich der Ueberlegenheit des Thujons über den Kampfer mit Bezug auf ihre zentralerregende Wirkung auf den Moorkarpfen, wird Thu-

jon in seiner Wirkung auf die weiße Maus untersucht. Auch für sie ist es ein Krampfgift. Dabei wird als minimal krampferzeugende Dosis 0,8 mg p. G.M. gefunden. Die sicher tödliche Dosis beträgt 1,5 mg p. G.M.. Durch diese Feststellung kann die Ansicht Hildebrandts[11]), daß vom Thujon bereits erheblich kleinere Dosen als vom Kampfer zur Erzeugung von Krämpfen beim Warmblüter erforderlich seien, für die Maus nicht bestätigt werden. Für beide Substanzen war die minimal krampferzeugende Dosis die gleiche. Die sicher tödliche Dosis für Kampfer lag dagegen um etwa 30% höher. Es zeigt sich darin ein großes unterschiedliches Verhalten in der Wirkung beider Pharmaka auf einen Kalt- und einen Warmblüter. Die Ueberlegenheit des Thujons über den Kampfer ist bei der Maus nur eine geringe. Gegenüber dem Kampfer wird das Thujon jedoch äußerst schnell resorbiert; seine Wirkung tritt in 1—3 Minuten auf, während beim Kampfer (bei gleicher Dose) eine Wirkung erst in 1—2 Stunden festzustellen ist. Doch scheint auch diese schnell eintretende Resorption und Wirkung des Thujons sehr von der konstanten Zusammensetzung und der dadurch bedingten schnellen Resorbierbarkeit des Lösungsmittels abhängig zu sein. Uebereinstimmend mit Hildebrandt konnte dagegen die Gleichheit der Kampfer- und Thujonkrämpfe in ihrer äußeren Erscheinungsform für die weiße Maus bestätigt werden. Aehnliches gilt für Cardiazol. Die für den Kampfer ermittelte tödliche Dose weist geringe Differenzen gegenüber der von Fühner[21]) als sicher tödlich gefundenen Dose auf; nach seinen Untersuchungen betrug sie 2,2 bis 2,4 mg p. G.M.. Es ist dabei aber zu berücksichtigen, daß dieser Autor Paraffinöl als Lösungsmittel benutzte. So auch weist er bereits in der genannten Arbeit darauf hin, daß die unterschiedlichen Angaben über tödliche Dosen ziem-

liche Unterschiede dadurch aufweisen, weil es nicht gleichgültig sei, in welcher Form (Lösungsmittel) der Kampfer injiziert werde. Für Cardiazol betrug die minimal krampferzeugende Dose 0,05 mg p. G.M., die sicher tödliche Dose 0,1 mg p. G.M.. Die Wirkung des Cardiazols trat etwa 10—17 Minuten p.i. auf.

Thujon hatte sich somit als Kramfpgift erwiesen. Es war daher gerechtfertigt, dieses auf seine evtl. Weckwirkung zu prüfen. Diese Weckwirkung wurde durchgeführt an weißen Mäusen, die mit Urethan bzw. Na. ph. vergiftet waren. Geprüft wurde seine Wirkung in dieser Richtung im Vergleich zu der des Kampfers und des Cardiazols. Zunächst wurden in eigenen Versuchen die für die gewünschte Narkosetiefe zu verwendenden Dosen der Narkotica festgelegt.

Diese dann zuerst gegen Urethan unternommenen Weckversuche verliefen in gleicher Weise wie beim Thujon auch beim Kampfer und Cardiazol negativ. Sämtliche Tiere gingen bei den beiden ersteren unter Lähmungserscheinungen zugrunde. Cardiazol war ohne Einfluß auf den Ausgang der Narkose. Die Tatsache der Vertiefung der Urethannarkose bei Kampfergaben ist nicht neu. Stroß[19]) benutzte diese Erscheinung zum Nachweis der narkotischen Komponente des Kampfers. Seine Versuche wurden ebenfalls an weißen Mäusen durchgeführt. Er fand dabei, daß an sich unwirksame Urethangaben eine stark narkotische Wirkung entfalten, wenn das Tier mit Kampfer vorbehandelt wurde. Den umgekehrten Fall fand er nach seinen Angaben nicht bestätigt, hingegen konnte ich bei meinen Versuchen gerade Feststellungen in dieser Richtung machen. Allerdings fand auch Schoen[22]), daß u. a. bei Urethannarkosen an Kaninchen eine Erweckung mit Kampfer nur bei leichter Narkose möglich sei. Bei tiefer Narkose hatte nach seinen Versuchen der Kampfer keine Wir-

kung. Hierbei muß jedoch beachtet werden, daß Schoen den Kampfer intravenös verabfolgte und als leichte Narkose einen Zustand bezeichnet, bei dem lediglich der Hinterkörper des Tieres sich in Seitenlage befand. Seine Angabe über die erregende Wirkung gerade kleiner Kampferdosen finde ich in meinen Versuchen an Mäusen nicht bestätigt. Der gleiche Autor hat zudem als erster im Jahre 1926 die antagonistische Wirkung des Cardiazols u. a. auch gegen Urethan an Kaninchen[22]) untersucht. Nach seinen Angaben war die Wirkung auch bei völliger Lähmung eine prompte. Dabei sollte die Art der Verabreichung des Cardiazols belanglos sein; intravenöse, subcutane und stomachale Applikation seien in gleicher Weise wirksam. Ich könnte nach meinen Versuchen eher von einer Verlängerung der Urethannarkose durch Cardiazol als von einer Verkürzung sprechen. So auch weist in jüngster Zeit Axmacher[23]) gerade auf diese von mir erwähnten Versuche Schoens hin. Er gibt ebenfalls an, daß sich die Versuche Schoens eben nur auf ein weniger tiefes Narkosestadium bezögen. Vielleicht sei die Verabreichungsart von Bedeutung; dies dürfte jedoch durch die eigenen Angaben Schoens hinfällig werden. Jedenfalls sah Axmacher bei mit Urethan narkotisierten Kaninchen keine irgendwie wesentliche Abschwächung der Urethanwirkung durch Cardiazol. Vielleicht trifft auch für diese und meine Versuche mit Cardiazol gegen Urethan das zu, was Girndt und Huhn[24]) nach ihren Untersuchungen feststellten, nämlich: Daß die optimal antinarkotische Pyramidondosis gegen Bromural von der Narkosetiefe abhängig ist.

Eine Prüfung von Thujon, Kampfer und Cardiazol bei mit der sicher tödlichen Na. ph.-Gabe und mit einer vollnarkotischen Na. ph.-Dose narkotisierten Mäusen wurde angeschlossen. Gegen beide Dosen

zeigte sich Thujon in geradezu spezifischer Weise geeignet, das Narkosestadium plötzlich zu unterbrechen. Die letale Wirkung der Na. ph.-Gabe vermochte sich nicht auszuwirken. Die Tiere erwachten sämtlich nach einem dem Wachstadium sich anschließenden erneuten narkotischen Zustand binnen 16—48 Stunden, wenn die Thujoninjektion 29 bis 38 Minuten nach der Na. ph.-Injektion vorgenommen wurde. Bei den mit sicher tödlicher Na. ph.-Dose vergifteten weißen Mäuse zeitlich weiter entfernt liegenden Thujoninjektionen (1—2¾ Stunden) war die Wirkung des Thujons unzuverlässig. Diese Unzuverlässigkeit kann aber auch nur eine scheinbare sein. Denn bei der aufgewendeten Na. ph.-Dose muß berücksichtigt werden, daß sie sicher innerhalb 2½ bis 3 Stunden (zeitweilig schon um etwa 1½ Stunden) eine völlige Reflexlosigkeit (Erlöschen der Corneal- und Spinalreflexe bei starkem Absinken der Atemfrequenz) hervorrief. So auch erholten sich von diesen Mäusen erwartungsgemäß nur die, bei denen die genannten Reflexe, insbesondere die Cornealreflexe, noch mit Sicherheit auszulösen waren*). Die letzteren aber waren bereits eine Stunde nach der Na. ph.-Injektion abgeschwächt. Allerdings kehrten Reflexe und Abwehr bei sämtlichen Tieren wieder. Wurde Thujon zu einem noch späteren Zeitpunkte der Na. ph.-Gabe von 0,2 mg p. G.M. entgegengesetzt, war nur noch eine Wirkung im Sinne der Wiederkehr der Reflexe und deutlicher Vermehrung der Atemfrequenz vorhanden. In diesen Fällen hatte es kurz nach den Injektionen den sicher tödlichen Ausgang zur Folge. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß durch das Na. ph. zu den angegebenen Zeiten bereits irreversible Schäden gesetzt sind, die durch Thujon nicht mehr behoben werden können. Hin-

*) Die Spinalreflexe schwanden zeitlich später.

gegen sind die so betroffenen Partien des Zentralnervensystems noch einer einmaligen, aber bald von einer Lähmung gefolgten, Erregung zugänglich. Demnach scheint auch der von mir bei meinen Weckversuchen dieser Art gewählte Zeitpunkt der Thujoninjektion der letzte, noch günstige, Zeitpunkt gewesen zu sein. Die Wirkung des Thujons ist demnach sehr von der Narkosetiefe abhängig. Fraktionierte Injektionen zeigten in diesen fortgeschrittenen Narkosestadien — wie auch allgemein — keine Vorteile; eher führten sie einen schnelleren Eintritt des Todes herbei.

Bei der nicht tödlichen Na. ph.-Gabe war die „Weckwirkung" des Thujons noch ausgeprägter; ein narkotisches Nachstadium folgte nicht. Schwierigkeiten bot hierbei allerdings die Ermittlung der erforderlichen Thujondosen ebenso wie bei der sicher tödlichen Na. ph.-Gabe. Beim Cardiazol waren diese Schwierigkeiten bei der sicher tödlichen Na. ph.-Gabe ebenfalls vorhanden; bei dieser nicht tödlichen Schlafmittelgabe bestand dagegen für dieses diese Schwierigkeit nicht. Hierbei zeigten sich bereits verhältnismäßig geringe Dosen als wirksam. Sämtliche Tiere erwachten bei dieser Versuchsreihe in einem Zeitraum von 20—26 Stunden. Bei der Prüfung des Cardiazols gegen die sicher tödliche Na. ph.-Dose konnte hingegen nur in zwei Fällen ein Ueberstehen dieser Na. ph.-Dose beobachtet werden. Die überlebenden Tiere erholten sich zwischen 24 und 48 Stunden. Die übrigen Mäuse gingen in diesem Zeitraum sämtlich ein. Doch muß dem Cardiazol schon eine irgendwie spezifisch bedingte Wirkung gegen Na. ph. innewohnen; denn es wurde in keinem von etwa 20 Fällen beobachtet, daß diese Na. ph.-Dose nicht unbedingt letal wirkte. So weist auch Zipf[25]) gerade auf die Spezifität der Weckmittel hin, wenn er sagt, daß das „Narkoti-

cum und Weckmittel sozusagen zusammenpassen müssen wie der Schlüssel zum Schlosse"; die Weckmittelfrage sei eben keine rein quantative.

Dem Cardiazol kommt jedoch keine „weckende" Wirkung in dem Sinne zu, wie ich die Weckwirkung in der Einleitung definierte. Wenn Cardiazol sich nach meinen Versuchen bei einer hohen Na. ph.-Gabe als praktisch unwirksam erwies, so mag dies vielleicht seinen Grund darin haben, daß eben für Cardiazol der Zeitpunkt der Injektion maßgebend ist für den Erfolg. Denn so fanden Gros und Hofmann[26]), daß eine einmalige große Cardiazolgabe bei Ratten die tödliche Veronalnatriumdosis aufzuheben vermag, wenn Cardiazol kurze Zeit nach Injektion des Veronal-Na. gegeben wird. War das Narkosestadium bereits weit fortgeschritten, so war die, auch große Cardiazolgabe, ohne Wirkung auf den letalen Ausgang. Möglich wäre, daß sich das gleiche auch auf das Na. ph. übertragen ließe. Versuche in dieser Richtung habe ich nicht unternommen, da eben meine Versuchsbedingungen unter anderen Voraussetzungen gestellt wurden. Allerdings fanden auch Malloney und Tatum[27]), daß Cardiazol praktisch wertlos sei bei Vergiftung durch Barbitursäureabkömmlinge. Eine Beeinflussung des Atemzentrums konnte ich in den tiefsten Narkosestadien beim Thujon beobachten, nicht jedoch beim Cardiazol, wenn die Tiere mit der sicher tödlichen Na. ph.-Dose vergiftet waren. Eine gleich wenig gute Beeinflussung des Atemzentrums wurde auch von Camp[28]) festgestellt.

Der Kampfer zeigte in meinen Versuchen bei der sicher tödlichen Na. ph.-Dose eine geringe Ueberlegenheit über das Cardiazol. Bei ihm erwiesen sich mehrere Dosen als wirksam. Von zehn Tieren erholten sich drei. Eigenartigerweise nicht so günstig wirkte jedoch der Kampfer bei der nicht

tödlichen Na. ph.-Dose. Von zehn Tieren starben vier nach wenigen Stunden; sechs erholten sich zwischen 24 und 26 Stunden. Auch er hat keine typisch „weckende“ Wirkung.

Zusammenfassung.

1. Thujon ist für die weiße Maus ein Krampfgift; seine tödliche Dose liegt hierbei nur wenig unterhalb der tödlichen Kampferdose. Es ist also dem Kampfer mit Bezug auf seine zentral-erregende Wirkung beim Warmblüter nicht in der Weise überlegen wie beim Kaltblüter (Moorkarpfen). Seine Ueberlegenheit über den Kampfer besteht in seiner schnellen Resorbierbarkeit und dem schnellen, fast augenblicklichen Wirkungseintritt; sie ist jedoch vom Lösungsmittel abhängig.

2. Thujon, Kampfer und Cardiazol sind absolut ungeeignet, mit tödlichen oder nicht tödlichen Urethangaben narkotisierte Mäuse zu erwecken; die beiden ersten Pharmaka führen vielmehr — auch bei nicht tödlicher Urethangabe — den Tod der Tiere herbei. Lähmungserscheinungen beherrschen hierbei das Bild. Cardiazol ist ohne Einfluß auf den narkotischen Zustand und den letalen Ausgang.

3. Thujon hat eine ausgesprochene „Weckwirkung“ bei mit tödlichen oder nicht tödlichen Dosen von phenylaethylbarbitursaurem Natrium vergifteten weißen Mäusen. Es vermag eine sicher tödliche Na. ph.-Dose unwirksam zu machen und hebt bei der nicht tödlichen Na. ph.-Dose das Narkosestadium augenblicklich auf, ohne daß ein narkotisches Nachstadium folgt, während dieses bei der sicher tödlichen Na. ph.-Gabe nach einem voraufgegangenen Wachstadium einsetzt. Für die optimal antinarkotische Wirkung des Thujons jedoch ist der Zeitpunkt, zu dem es der sicher tödlichen Na. ph.-Dose entgegen-

gesetzt wird, maßgebend; es besteht eine Beziehung zwischen seiner Wirkung und der durch diese Na. ph.-Dose hervorgerufenen Narkosetiefe.

4. Der Kampfer vermag eine sicher tödliche Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium bei Mäusen nur äußerst unsicher unwirksam zu machen. Bei einer nicht tödlichen Na. ph.-Gabe ist seine Wirkung noch unsicherer; sie ist keine „weckende", sondern eine „denarkotisierende".

5. Das Cardiazol wirkt gegenüber einer sicher tödlichen Gabe von phenylaethylbarbitursaurem Natrium bei Mäusen noch ungünstiger als der Kampfer. Bei einer nicht tödlichen Na. ph.-Gabe vermag es allerdings das zu erwartende Narkosestadium abzukürzen. Ein ausgesprochen „weckender" Effekt ist ihm nicht zueigen; seine Wirkung ist vielmehr eine „denarkotisierende".

Literatur:

1. Heffter's Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. I, S. 1158—1159; Berlin 1923
2. Böckelmann, Dissertation, Bonn 1934
3. Fritz Jürss, Volksarbortiva, Stuttgart 1904
4. Sammlung von Vergiftungsfällen Bd. VII, **B 69,** S. 23—24
5. R. Jaretzky und F. Kühne, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharm. Ges. **271,** S. 353—358; 1933
6. J. Gadamer, Pharmazeutische Chemie, fortgef. von E. Schmidt, Bd. II, 2. S. 1449—1451; Braunschweig 1923
7. A. Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie Bd. III, 1, 2, S. 811; Leipzig 1923
8. H. Hildebrandt, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **45,** S. 119; 1901
9. F. v. Graevenitz, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **104,** S. 289; 1924
10. R. Dulou, Bull. Inst. Pin **(2)** p. 173—177; 1934
11. H. Hildebrandt, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **48,** S. 450; 1902
12. L. Lewin, Gifte u. Vergiftungen S. 839, Berlin 1929
13. Sammlung von Vergiftungsfällen Bd. III, **A 214,** S. 91—92
14. Sammlung von Vergiftungsfällen Bd. III, **A 213,** S. 89—90
15. L. Lewin, Gifte und Vergiftungen S. 757—758; Berlin 1929
16. Sammlung von Vergiftungsfällen Bd. V, **A 401,** S. 17—18
17. Pharmaz. Zentralhalle **64,** S. 268—269; Jahrgang 1923
18. O. Girndt, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **164,** S. 118; 1932
19. W. Stroß, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **95,** S. 304; 1922

20. F. Schmitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **118,** S. 358; 1926
21. H. Fühner, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **166,** S. 437; 1932
22. R. Schoen, Arch. f. exper. Path. und Pharm. 183, S. 478; 1936
23. Fr. Axmacher, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **183,** S. 478; 1936
24. O. Girndt und O. Huhn, Arch. f. exper. Path. und Pharm. **183,** S. 236; 1936
25. K. Zipf, D. m. W. **62,** Nr. 20, S. 805; 1936
26. O. Gros u. H. Hofmann, Kl. Wchschr. **15,** Nr. 38 S. 1340—1341; 1936
27. A. H. Maloney und A. L. Tatum, Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie **52,** p. 200; 1932
28. W. J. R. Camp, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **XXXIII.** p. 81; 1928

Meinem hochverehrten Chef, dem Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Bonn, Herrn Prof. Dr. med. et phil. Fühner, spreche ich für die Ueberlassung des Themas zu dieser Arbeit sowie für die freundliche Unterstützung, die er mir im Verlaufe der Anfertigung dieser Arbeit gewährte, meinen verbindlichsten Dank aus.

Lebenslauf.

Am 5. Dezember 1904 wurde ich, Hugo Gierlich, zu Elberfeld geboren. Nach dreijährigem Volksschul- und anschließendem vierjährigen Besuche einer Elberfelder Mittelschule war ich Schüler des Städtischen Realgymnasiums zu Elberfeld. Von Untersekunda ab besuchte ich das Ohligs-Walder Realgymnasium zu Ohligs. Dort bestand ich am 10. März 1926 die mündliche Reifeprüfung.

Vom Sommersemester 1926 ab wandte ich mich dem Studium der Medizin zu. Ich besuchte die Universitäten Köln und Münster sowie die Medizinische Akademie zu Düsseldorf. Im Frühjahr 1928 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Mein medizinisches Staatsexamen begann ich im Frühjahr 1931. Wegen einer lokalen Erkrankung unterbrach ich dieses auf längere Zeit und beendete es schließlich am 4. August 1934 vor dem Prüfungsausschuß der Universität Bonn.

Anschließend war ich, und zwar vom 1. November 1934 bis zum 30. Juni 1935, an der Städtischen Hautklinik, Wuppertal-E., als Medizinalpraktikant tätig. Die viermonatige Ausbildung in innerer Medizin genoß ich am Hospital zum Heiligen Geist zu Hagen-Haspe. Meine Tätigkeit an dieser Anstalt währte vom 15. Juli 1935 bis zum 15. November 1935, dem Tage meiner Approbation.

Nach meiner Approbation war ich bis zum September 1936 als Vertreter in allgemein-ärztlicher Praxis tätig.

Seit dem 1. Oktober 1936 bin ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Pharmakologischen Institut der Universität Bonn beschäftigt.

Meine Absicht ist, mich auf dem letztgenannten Spezialgebiet auch weiterhin zu betätigen.